Machine Translated by Google

Personer, der bruger hjælpemidler, kan muligvis ikke fuldt ud få adgang til oplysningerne i denne fil. For at få hjælp, ring venligst til 800-835-4709 eller 240-402-8010, lokalnummer 1. CBER Consumer Affairs Branch eller send en e-mail til: ocod@fda.hhs.gov og skriv 508 Accommodation og dokumentets titel i emnelinjen i din e-mail.

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSOPLYSNINGERNE Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge MMR II sikkert og effektivt. Se den fulde ordinationsinformation for MMR II.

MMR® II (levende vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde-virus) til injektionsvæske, suspension, til intramuskulær eller subkutan brug
Førstegangsgodkendelse i USA: 1978

----------------------------**INDIKATIONER OG BRUG** ----------------------------- MFR II er en vaccine indiceret til aktiv immunisering til forebyggelse af mæslinger, fåresyge og røde hunde hos personer på 12 måneder og derover. (1)

----------------------- **DOSERING OG ADMINISTRATION** ------------------------ Til intramuskulær eller subkutan anvendelse. (2.1, 2.2)
En enkelt dosis er cirka 0,5 ml. • Den første dosis gives i alderen 12 til 15 måneder. (2.1) • Den anden dosis gives i alderen 4 til 6 år. (2.1)

-------------------- **DOSERINGSFORMER OG STYRKER** ---------------------- Til injicerbar suspension. MMR II (ca. 0,5 ml dosis) leveres som en frysetørret vaccine, der skal rekonstitueres ved hjælp af den medfølgende sterile fortyndingsvæske. (3)

------------------------------- **KONTRAINDIKATIONER** --------------------------------- • Overfølsomhed over for et eller flere af vaccinens komponenter. (4.1) • Immunsuppression. (4.2) • Moderat eller svær febersygdom. (4.3) • Aktiv ubehandlet tuberkulose. (4.4) • Graviditet. (4.5, 8.1)

----------------------- **ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER** ------------------------ • Vær forsigtig ved administration af MMR II til personer med en historie med feberkramper. (5.1)
• Vær forsigtig ved administration af MMR II til personer med anafylaksi eller umiddelbar overfølsomhed efter indtagelse af æg. (5.2)
• Vær forsigtig ved administration af MFR II til personer med en historie med trombocytopeni. (5.3)
• Evaluer individers immunkompetence før administration af MMR II, hvis der er en familiehistorie med medfødt eller arvelig immundefekt. (5.4) • Immunglobuliner (IG) og andre blodprodukter bør ikke gives samtidig med MMR II. (5.5, 7.2)

------------------------------ **BIVIRKNINGER** ----------------------------- Se den fulde produktinformation for bivirkninger, der er opstået under kliniske forsøg eller efter markedsføring. (6)

For at indberette MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt Merck Sharp & Dohme LLC på 1-877-888-4231 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller www.vaers.hhs.gov .

------------------------------- **LÆGEMIDLERINTERAKTIONER** ---------------------------------
• Administration af immunglobuliner og andre blodprodukter samtidig med MFR II-vaccinen kan interferere med det forventede immunrespons. (7.2) • MFR II-vaccination kan resultere i en midlertidig nedsættelse af hudens følsomhed over for renset proteinderivat (PPD-tuberkulin). (7.3)

----------------------- **BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER** ----------------------- • Graviditet: MFR II må ikke gives til gravide kvinder. Graviditet bør undgås i 1 måned efter vaccination med MFR II. (4,5, 8,1, 17)

Se 17 for PATIENTRÅDGIVNINGSINFORMATION og FDA-godkendt patientmærkning.

Revideret: 11/2025

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 INDIKATIONER OG BRUG 2 DOSERING OG ADMINISTRATION 2.1 Dosis og tidsplan 2.2 Administration **3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER 4 KONTRAINDIKATIONER**

4.1 Overfølsomhed 4.2 Immunsuppression 4.3 Moderat eller svær febersygdom 4.4 Aktiv ubehandlet tuberkulose 4.5 Graviditet **5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER**
5.1 Feberkramper 5.2 Overfølsomhed over for æg 5.3 Trombocytopeni 5.4 Familiehistorie med immundefekt 5.5 Immunglobuliner og andre blodprodukter **6 BIVIRKNINGER 7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER** 7.1 Immunsuppressive lægemidler

7.2 Immunglobuliner og andre blodprodukter
7.3 Tuberkulin hudtest
7.4 Brug sammen med andre levende virale vacciner
8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER 8.1 Graviditet 8.2 Amning
8.4 Pædiatrisk brug
8.5 Geriatrisk brug **11 BESKRIVELSE 12 KLINISK FARMAKOLOGI**
12.1 Virkningsmekanisme 12.6 Vedvarende antistofresponser efter vaccination

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI
13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet **14 KLINISKE STUDIER**

14.1 Klinisk effekt 14.2 Immunogenicitet **15 REFERENCER**
16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING 17 PATIENTRÅDGIVNINGSINFORMATION

*Afsnit eller underafsnit er udeladt fra den fulde produktinformation er ikke opført.

Machine Translated by Google

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

MFR II er en vaccine, der er indiceret til aktiv immunisering til forebyggelse af mæslinger, fåresyge og røde hunde hos personer på 12 måneder og derover.

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

Kun til intramuskulær eller subkutan administration.

2.1 Dosis og tidsplan

En enkelt dosis MMR II er cirka 0,5 ml.

Den første dosis gives i alderen 12 til 15 måneder. En anden dosis gives i alderen 4 til 6 år.

Den anden dosis kan gives før 4-årsalderen, forudsat at der er et minimumsinterval på en måned mellem doserne af mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-virusvaccinen, levende {1-2}.

Børn, der har fået en initial dosis vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde før deres første fødselsdag, bør have yderligere doser vaccine i alderen 12-15 måneder og 4-6 år for at fuldføre vaccinationsserien *[se Kliniske studier (14.2)].*

Til posteksponeringsprofylakse mod mæslinger skal der gives en dosis MFR II-vaccine inden for 72 timer efter eksponering.

2.2 Administration

Den sterile fortyndingsvæske til MMR II leveres enten i et hætteglas eller en præfyldt sprøjte.

Sterilt hætteglas med fortyndingsmiddel

Brug en steril sprøjte fri for konserveringsmidler, antiseptiske midler og rengøringsmidler til hver injektion og/eller rekonstitution af vaccinen, da disse stoffer kan inaktivere vaccinevirusserne. Til rekonstitution skal du bruge det sterile hætteglas med fortyndingsmiddel, der følger med MMR II. Det sterile fortyndingsmiddel indeholder ikke konserveringsmidler eller andre antivirale stoffer, der kan inaktivere vaccinevirusserne.

For at rekonstituere vaccinen skal hele den medfølgende sterile diluent trækkes ud af hætteglasset og langsomt injiceres i hætteglasset med den frysetørrede vaccine. Ryst forsigtigt for at opløse den fuldstændigt. Kassér vaccinen, hvis den frysetørrede vaccine ikke kan opløses.

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Inspicer vaccinen visuelt før og efter rekonstituering inden administration. Før rekonstituering er den frysetørrede vaccine en lysegul kompakt krystallinsk prop. MMR II er, når den er rekonstitueret, en klar gul væske. Brug ikke den rekonstituerede vaccine, hvis der er partikler til stede, eller hvis den virker misfarvet.

Træk og administrer hele volumen af den rekonstituerede vaccine.

Administrer MMR II umiddelbart efter rekonstituering. Hvis den rekonstituerede vaccine ikke anvendes med det samme, kan den opbevares mellem 2 °C og 8 °C (36 °F og 46 °F), beskyttet mod lys, i op til 8 timer. Kassér den rekonstituerede vaccine, hvis den ikke anvendes inden for 8 timer.

Steril fortyndingssprøjte med præfyldt væske

Til rekonstituering skal du bruge den sterile fortyndingssprøjte, der følger med vaccinen, da den ikke indeholder konserveringsmidler eller andre antivirale stoffer, som kan inaktivere vaccinevirusserne.

Sæt en nål på den fyldte sprøjte.

Rekonstituer vaccinen ved langsomt at injicere hele den sterile diluent fra den fyldte sprøjte i hætteglasset med den frysetørrede vaccine. Ryst forsigtigt for at opløse den fuldstændigt. Kassér vaccinen, hvis den frysetørrede vaccine ikke kan opløses.

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Inspicer vaccinen visuelt før og efter rekonstituering inden administration. Før rekonstituering er den frysetørrede vaccine en lysegul kompakt krystallinsk prop. MMR II er en klar gul væske efter rekonstituering. Brug ikke den rekonstituerede vaccine.

hvis der er partikler til stede, eller hvis den ser misfarvet ud.

Træk og administrer hele volumen af den rekonstituerede vaccine.

Machine Translated by Google

Administrer MMR II umiddelbart efter rekonstituering. Hvis den rekonstituerede vaccine ikke anvendes med det samme, kan den opbevares mellem 2 °C og 8 °C (36 °F og 46 °F), beskyttet mod lys, i op til 8 timer. Kassér den rekonstituerede vaccine, hvis den ikke anvendes inden for 8 timer.

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

Til injicerbar suspension. MFR II-vaccinen leveres som et enkeltdosishætteglas med frysetørret vaccine, der skal rekonstitueres ved hjælp af den medfølgende sterile fortyndingsvæske *[se Dosering og administration (2.2) og Levering/ Opbevaring og håndtering (16)].* En enkeltdosis efter rekonstituering er cirka 0,5 ml.

4 KONTRAINDIKATIONER

4.1 Overfølsomhed

MFR II-vaccinen må ikke gives til personer med en historie med overfølsomhed over for nogen af vaccinens komponenter (inklusive gelatine) {3}, eller som har oplevet en overfølsomhedsreaktion efter administration af en tidligere dosis MFR II-vaccinen eller andre vacciner, der indeholder mæslinger, fåresyge og røde hunde. MFR II-vaccinen må ikke gives til personer med en historie med anafylaksi over for neomycin *[se beskrivelse (11)].*

4.2 Immunsuppression

MFR II-vaccinen må ikke gives til personer, der har immundefekter eller er immunsupprimerede på grund af sygdom eller medicinsk behandling. Der er rapporteret om mæslingeinfektion (inclusion body encephalitis {4} (MIBE), pneumonitis {5} og død som direkte følge af dissemineret mæslingevaccinevirusinfektion hos immunkompromitterede personer, der utilsigtet er blevet vaccineret med mæslingeholdig vaccine. I denne population er der også rapporteret om dissemineret fåresyge- og røde hundevaccinevirusinfektion.

4.3 Moderat eller svær febersygdom

Giv ikke MFR II-vaccinen til personer med aktiv febersygdom med feber >39°C

(>38,5°C).

4.4 Aktiv ubehandlet tuberkulose

MFR II-vaccinen må ikke gives til personer med aktiv, ubehandlet tuberkulose (TB).

4.5 Graviditet

Giv ikke MMR II til personer, der er gravide eller planlægger at blive gravide.
inden for den næste måned *[se Anvendelse i specifikke populationer (8.1) og Patientvejledning (17)].*

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Feberkramper

Der er risiko for feber og tilhørende feberkramper i de første 2 uger efter immunisering med MFR II-vaccinen. For børn, der tidligere har haft feberkramper (uanset årsag), og børn med feberkramper i familien, er der en lille øget risiko for feberkramper efter modtagelse af MFR II-vaccinen *[se Bivirkninger (6)].*

5.2 Overfølsomhed over for æg

Personer med en historie med anafylaktiske, anafylaktoide eller andre umiddelbare reaktioner (f.eks. nældefeber, hævelse i mund og hals, vejrtrækningsbesvær, hypotension eller shock) efter indtagelse af æg kan have en øget risiko for umiddelbare overfølsomhedsreaktioner efter at have modtaget MFR II-vaccine.
De potentielle risici og kendte fordele bør vurderes, før vaccination overvejes hos disse personer.

5.3 Trombocytopeni

Forbigående trombocytopeni er blevet rapporteret inden for 4-6 uger efter vaccination med mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-vaccine. Vurder omhyggeligt den potentielle risiko og fordel ved vaccination hos børn med trombocytopeni eller hos dem, der oplevede trombocytopeni efter vaccination med en tidligere dosis af mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-vaccine {6-8} *[se Bivirkninger (6)].*

5.4 Familiehistorie med immundefekt

Vaccination bør udskydes hos personer med en familiehistorie med medfødt eller arvelig immundefekt, indtil individets immunstatus er blevet evalueret, og individet er fundet at være immunkompetent.

Machine Translated by Google

5.5 Immunglobuliner og andre blodprodukter

Immunglobuliner (IG) og andre blodprodukter bør ikke gives samtidig med MMR II *[se Lægemiddelinteraktioner (7.2)].* Disse produkter kan indeholde antistoffer, der interfererer med vaccinevirusreplikation og mindsker det forventede immunrespons.

De amerikanske centre for sygdomsbekæmpelse og forebyggelse (CDC) har specifikke anbefalinger for intervaller mellem administration af antistofholdige produkter og levende virusvacciner.

6 BIVIRKNINGER

Følgende bivirkninger omfatter dem, der er identificeret under kliniske forsøg eller rapporteret efter godkendelse af brugen af MFR II-vaccinen eller dens individuelle komponenter.

Kroppen som helhed

Panniculitis; atypiske mæslinger; feber; hovedpine; svimmelhed; utilpashed; irritabilitet.

Kardiovaskulært system

Vaskulitis.

Fordøjelsessystemet

Pankreatitis; diarré; opkastning; parotitis; kvalme.

Hæmatologiske og lymfesystemer

Trombocytopeni; purpura; regional lymfadenopati; leukocytose.

Immunsystemet

Anafylaksi, anafylaktoide reaktioner, angioødem (inklusive perifert eller ansigtsødem) og bronkial spasme.

Muskuloskeletale system

Artritis; artralgi; myalgi.

Nervesystemet

Encephalitis; encefalopati; inklusionslegemeencephalitis forårsaget af mæslinger (MIBE), subakut skleroserende panencephalitis (SSPE); Guillain-Barré syndrom (GBS); akut dissemineret encephalomyelitis (ADEM); transversal myelit; feberkramper; afebrile kramper eller anfald; ataksi; polyneuritis; polyneuropati; okulær parese; paræstesi; synkope.

Åndedrætssystem

Lungebetændelse; lungebetændelse; ondt i halsen; hoste; rhinitis.

Hud

Stevens-Johnsons syndrom; akut hæmoragisk ødem i spædbarnsalderen; Henoch-Schönleins purpura; erythema multiforme; urticaria; udslæt; mæslingelignende udslæt; kløe; reaktioner på injektionsstedet (smerter, erytem, hævelse og vesikeldannelse); kroniske kutane granulomer med rubellavaccinevirus påvist ved biopsi.

Særlige sanser — Øret

Nervedøvhed; mellemørebetændelse.

Særlige sanser — Øje

Nethindebetændelse; optisk neuritis; papillitis; konjunktivitis.

Urogenitalsystemet

Epididymitis; orchitis.

I et randomiseret, åbent klinisk forsøg (NCT00432523), udført i Frankrig og Tyskland, modtog 752 børn i alderen 12 måneder til 18 måneder MMR II administreret samtidigt med VARIVAX på et separat sted, enten intramuskulært (n=374) eller subkutant (n=378). I den samlede population var 55,3% mænd, og medianalderen var 13,2 måneder. Lokale og systemiske bivirkninger blev registreret af forældre eller værger ved hjælp af standardiserede dagbogskort. Lokale bivirkninger blev registreret i 4 dage efter vaccination, og systemiske bivirkninger blev registreret i 42 dage efter vaccination. I tilfælde af at en deltager oplevede udslæt eller en fåresygelignende sygdom, blev forældre og/eller værger instrueret i at kontakte investigator for en undersøgelse så hurtigt som muligt og senest 72 timer efter symptomernes debut. Arten af ethvert udslæt blev karakteriseret af hovedinvestigatoren som enten mæslingelignende, røde hundelignende, skoldkoppelignende eller "andet". Studieforskerne gennemgik dagbogskortet med deltageren eller deltagerens værge 42 dage efter vaccinationen for at sikre overensstemmelse med protokoldefinitionerne. Tabel 1 nedenfor viser hyppigheden af anmodede bivirkninger baseret på den endelige vurdering foretaget af studieforskerne.

Machine Translated by Google

Tabel 1: Andel af deltagere, der rapporterede ønskede bivirkninger efter vaccination med MFR II, Samtidig administration med VARIVAX, intramuskulært eller subkutant

	INTRAMUSKULÆR N=374 %	SUBKUTAN N=376 %
Anmodede reaktioner på injektionsstedet på MMR-injektionsstedet (dag 0 til 4)*		
Erytem†	10.4	16.2
Mild	8,8	13.0
Moderat	0,8	3.2
Alvorlig	0	0
Manglende	0,8	0
Smerte‡	7.0	7.2
Mild	5.1	5,9
Moderat	1.9	1.3
Alvorlig	0	0
Hævelse†	1.9	5.3
Mild	1.1	2,9
Moderat	0,5	1.1
Alvorlig	0	0
Manglende	0,3	1.3
Fremkaldte systemiske reaktioner (dag 0 til 42)		
Mæslingelignende udslæt§	2,9	2.7
Røde hunde-lignende udslæt§	2.7	2.7
Varkoldelignende udslæt§	0,5	3.2
Fåresygelignende sygdom	0	0,3
Feber (temperatur ÿ38,0°C)¶, #	66,5	66,8
38,0-38,5°C	20.4	22.2
>38,5-39,0°C	17.4	16,6
>39,0-39,5°C	14.2	13.4
>39,5-40,0°C	11.8	11.0
>40,0°C	2.7	3.7

N=samlet antal deltagere i gruppen

* I overvågningsperioden efter vaccinationen (0-42 dage) oplevede 3 deltagere et varicellalignende udslæt på injektionsstedet for MFR II. Alle blev rapporteret i den subkutane gruppe.

† Intensitet af reaktion på injektionsstedet: mild eller ÿ2,5 cm; moderat eller >2,5 til ÿ5,0 cm; svær eller >5,0 cm.

Machine Translated by Google

‡ Smerteintensitet: mild: bevidsthed om symptomet, men let tolereret; moderat: opfører sig definitivt, som om noget er galt; svær: ekstremt ulykkelig eller ude af stand til at udføre sædvanlige aktiviteter. § Der blev ikke udført test for at skelne mellem udslæt forårsaget af vildtype- eller vaccinevirus. Rapporter om mæslinge-, røde hunde- og skoldkoppelignende udslæt omfattede 3 rapporter om mæslinger, 1 rapport om røde hunde og 1 rapport om skoldkopper, alle med debut inden for 15 dage efter vaccination.

¶ Procentdelen af feber er defineret inden for den population, der havde gyldige temperaturmålinger. Én deltager i IM-gruppen og to deltagere i SC-gruppen fik ikke målt temperatur og blev ekskluderet fra nævneren; hvilket resulterer i henholdsvis N=373 og N=374.

I IM-gruppen blev 92,3 % af febertilfældene dokumenteret ved hjælp af rektal måling, og 7,7 % af febertilfældene blev kun dokumenteret ved hjælp af axillær måling. I SC-gruppen blev 89,6 % af febertilfældene dokumenteret ved hjælp af rektal måling, og 10,4 % af febertilfældene blev kun dokumenteret ved hjælp af axillær måling.

Uopfordrede bivirkninger, der forekom inden for 42 dage efter vaccination, blev registreret ved hjælp af dagbogskort suppleret med en medicinsk gennemgang. Data om uopfordrede bivirkninger blev transskriberet til studiets database under et besøg på stedet på dag 42. Forekomsten og typerne af rapporterede bivirkninger på tværs af grupperne var ensartede og omfattede almindelige kliniske hændelser, der ofte rapporteres i de evaluerede populationer. Alvorlige bivirkninger forekom med en rater på henholdsvis 0,3 % og 1 % i den intramuskulære og subkutane gruppe. Ét tilfælde af mellemørebetændelse af moderat intensitet forekom hos en deltager i den subkutane gruppe og blev betragtet som relateret til studievaccinationen.

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Immunsuppressive lægemidler

MFR II-vaccinen må ikke gives til personer, der har nedsat immunforsvar på grund af medicinsk behandling.

Vaccination med MFR II-vaccine kan resultere i spredt sygdom på grund af vaccinevirus i personer, der tager immunsuppressive lægemidler *[se Kontraindikationer (4.2)].*

7.2 Immunglobuliner og andre blodprodukter

Administration af immunglobuliner og andre blodprodukter samtidig med MFR II-vaccinen kan påvirke det forventede immunrespons {9-11} *[se Advarsler og forholdsregler (5.5)].* USA Centers for Disease Control and Prevention (CDC) har specifikke anbefalinger for intervaller mellem administration af antistofholdige produkter og levende virusvacciner.

7.3 Tuberkulin hudtest

Det er blevet rapporteret, at levende, svækkede mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-virusvacciner givet individuelt kan resultere i en midlertidig nedsættelse af tuberkulinhudfølsomheden. Hvis der skal udføres en tuberkulinhudtest med tuberkulinrenset proteinderivat (PPD), bør den derfor administreres før, samtidig med eller mindst 4 til 6 uger efter vaccination med MFR II-vaccinen.

7.4 Brug sammen med andre levende virale vacciner

MFR II-vaccinen kan administreres samtidig med andre levende virale vacciner. Hvis den ikke gives samtidig, bør MFR II-vaccinen gives en måned før eller en måned efter administration af andre levende virale vacciner for at undgå risiko for immunforstyrrelser.

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.1 Oversigt over graviditetsrisiko

MFR II-vaccinen indeholder levende, svækkede mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-virus. MFR II-vaccinen er kontraindiceret til brug hos gravide kvinder, fordi infektion under graviditet med vildtypevirus er blevet forbundet med negative konsekvenser for moderen og fosteret.

Der er observeret øgede forekomster af spontan abort, dødfødsel, for tidlig fødsel og medfødte defekter efter infektion med vildtypemæslinger under graviditet {12,13}. Vildtype-fåresygeinfektion i løbet af første trimester af graviditeten kan øge forekomsten af spontan abort.

Infektion med vildtype-røde hunde under graviditet kan føre til spontan abort eller dødfødsel. Hvis røde hunde-infektion opstår i løbet af graviditetens første trimester, kan det resultere i alvorlige medfødte defekter, kongenitalt røde hunde-syndrom (CRS). Postmarketingovervågning har identificeret ét tilfælde af CRS efter utilsigtet vaccination af en gravid kvinde med en vaccine indeholdende mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-virus fra en ukendt producent {15}.

Alle graviditeter indebærer en risiko for fødselsdefekter, abort eller andre negative udfald. I den amerikanske befolkning generelt er den estimerede baggrundsrisiko for større fødselsdefekter og spontan abort i klinisk anerkendte graviditeter henholdsvis 2 % til 4 % og 15 % til 20 %.

Machine Translated by Google

Tilgængelige data tyder på forekomsten af større fødselsdefekter og spontan abort hos kvinder, der fik MFR II vaccine inden for 30 dage før graviditet eller under graviditet er i overensstemmelse med estimerede baggrundsrater *(se Data).*

Data

Menneskelige data

En kumulativ vurdering af postmarketingrapporter for MFR II-vaccinen fra godkendelsesdatoen 1. april 1978 til 31. december 2018 identificerede 796 rapporter om utilsigtet administration af MFR II-vaccinen 30 dage før eller på et hvilket som helst tidspunkt under graviditeten med kendte graviditetsudfald. Af de prospektivt fulgte graviditeter, for hvilke tidspunktet for MFR II-vaccination var kendt, modtog 425 kvinder MFR II-vaccinen i løbet af de 30 dage før undfangelsen til og med andet trimester. Resultaterne for disse 425 prospektivt fulgte graviditeter omfattede 16 spædbørn med alvorlige fødselsdefekter, 4 tilfælde af fosterdød og 50 tilfælde af spontan abort; der blev ikke identificeret nogen abnormiteter forenelige med CRS.

CDC etablerede registret over vacciner under graviditet (1971-1989) for kvinder, der havde modtaget rubellavirusvacciner inden for 3 måneder før eller efter undfangelsen. Data om 1221 utilsigtet vaccinerede gravide kvinder viste ingen tegn på en stigning i føtale abnormaliteter eller tilfælde af CRS hos de inkluderede kvinder {14}.

Postmarketingovervågning har identificeret et tilfælde af CRS forbundet med en rubellavirusstamme, der tilhører den genotype, der inkluderer rubellavirusstammen Wistar RA 27/3, som findes i MMR II. Spædbarnet med CRS blev født af en gravid kvinde, der utilsigtet blev vaccineret i 5. graviditetsuge med en vaccine indeholdende mæslinge-, fåresyge- og rubellavirus fra en ukendt producent {15}.

Det er påvist, at fåresygevaccinevirus inficerer moderkagen {16}, men der er intet bevis for, at det forårsager medfødte misdannelser eller sygdom hos fosteret eller spædbarnet.

8.2 Amning

Risikooversigt

Det vides ikke, om mæslinge- eller fåresygevaccinevirus udskilles i modermælk. Undersøgelser har vist, at ammende kvinder efter fødslen, der er vaccineret med levende, svækket røde hundevaccine, kan udskille virussen i modermælken og overføre den til ammede spædbørn. {17,18} Blandt de ammede spædbørn med serologiske tegn på antistoffer mod røde hundevaccinestammen udviste ingen alvorlig sygdom; dog udviste én mild klinisk sygdom, typisk for erhvervet røde hunde. {19,20}

De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med moderens kliniske behov for MFR II og eventuelle potentielle bivirkninger på det ammede barn fra MFR II eller fra moderens underliggende sygdom. For forebyggende vacciner er moderens underliggende sygdom modtagelighed for sygdomme, der forebygges af vaccinen.

8.4 Pædiatrisk brug

MFR II-vaccinen er ikke godkendt til personer under 12 måneder. Sikkerheden og effektiviteten af mæslingevaccinen hos spædbørn under 6 måneder er ikke blevet fastslået *[se kliniske studier (14)].* Sikkerheden og effektiviteten af fåresyge- og røde hunde-vaccinen hos spædbørn under 12 måneder er ikke blevet fastslået.

8.5 Geriatrisk brug

Kliniske studier af MMR II inkluderede ikke et tilstrækkeligt antal seronegative forsøgspersoner i alderen 65 år og derover til at afgøre, om de reagerer anderledes end yngre forsøgspersoner.

11 BESKRIVELSE

MFR II-vaccinen er et sterilt frysetørret præparat af (1) Mæslingevirusvaccine levende, en svækket linje af mæslingevirus, afledt af Enders' svækkede Edmonston-stamme og formeret i kyllingefostercellekultur; (2) Mumps Virus Vaccine levende, Jeryl Lynn™ (B-niveau)-stammen af mumpsvirus formeret i kyllingefostercellekultur; og (3) Rubella Virus Vaccine levende, Wistar RA 27/3-stammen af levende svækket rubellavirus formeret i WI-38 humane diploide lungefibroblaster. {21,22} Cellerne, viruspuljerne, rekombinant

Humant serumalbumin og føtalt bovint serum, der anvendes i fremstillingen, testes og bestemmes som værende fri for fremmedlegemer.

MMR II er en injicerbar suspension til intramuskulær eller subkutan anvendelse. Efter rekonstitution indeholder hver dosis på cirka 0,5 ml mindst 3,0 log10 TCID50 (infektiøse doser fra vævskultur) mæslingevirus; 4,1 log10 TCID50 fåresygevirus; og 3,0 log10 TCID50 røde hundevirus.

Hver dosis er beregnet til at indeholde sorbitol (14,5 mg), sukrose (1,9 mg), hydrolyseret gelatine (14,5 mg), rekombinant humant albumin (ÿ0,3 mg), føtalt bovint serum (<1 ppm), cirka 25 mcg neomycin og andre buffer- og medieingredienser. Produktet indeholder ingen konserveringsmidler.

Machine Translated by Google

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

MFR II-vaccination inducerer antistoffer mod mæslinger, fåresyge og røde hunde forbundet med beskyttelse, som kan måles ved neutraliseringsanalyser, hæmagglutinationshæmningsanalyser (HI) eller enzymelinked immunosorbent assay (ELISA)-tests. Resultater fra effektstudier eller effektivitetsstudier, der tidligere blev udført for komponentvaccinerne i MFR II, blev brugt til at definere niveauer af serumantistoffer, der korrelerede med beskyttelse mod mæslinger, fåresyge og røde hunde *[se kliniske studier (14)].*

12.6 Vedvarende antistofresponser efter vaccination

Neutraliserende og ELISA-antistoffer mod mæslinge-, fåresyge- og røde hundevirus kan stadig detekteres i 95-
Henholdsvis 100 %, 74-91 % og 90-100 % af individerne, 11 til 13 år efter primærvaccination. {23-29}

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

MFR II-vaccinen er ikke blevet evalueret for kræftfremkaldende eller mutagent potentiale eller nedsat fertilitet.

14 KLINISKE STUDIER

14.1 Klinisk effekt

Effektiviteten af vacciner mod mæslinger, fåresyge og røde hunde blev fastslået i en række dobbeltblindede kontrollerede forsøg. {30-35} Disse studier fastslog også, at serokonversion som reaktion på vaccination mod mæslinger, fåresyge og røde hunde medførte parallel beskyttelse. {36-39}

14.2 Immunogenicitet

Kliniske studier med 284 triple seronegative børn i alderen 11 måneder til 7 år viste, at subkutant administreret MFR II-vaccine er immunogen. I disse studier inducerede en enkelt subkutan injektion af vaccinen mæslinge-HI-antistoffer hos 95%, fåresyge-neutraliserende antistoffer hos 96% og røde hunde-HI-antistoffer hos 99% af modtagelige individer.

En undersøgelse af 6 måneder gamle og 15 måneder gamle spædbørn født af mødre, der var blevet vaccineret med en mæslingsvaccine i barndommen, viste, at efter subkutan vaccination af spædbørn og småbørn med levende mæslingsvirusvaccine (tidligere amerikansk licenseret, fremstillet af Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA) udviklede 74 % af de 6 måneder gamle spædbørn påviselige neutraliserende antistoftitre, mens 100 % af de 15 måneder gamle spædbørn vaccineret med levende mæslingsvirusvaccine eller MFR II-vaccine udviklede neutraliserende antistoffer {40}. Da 6 måneder gamle spædbørn af immuniserede mødre blev revaccineret med MFR II-vaccine ved 15 måneder, udviklede de antistoftitre svarende til dem hos småbørn, der tidligere var blevet vaccineret ved 15 måneder.

I et åbent klinisk forsøg (NCT00432523) modtog 752 børn i alderen 12 til 18 måneder MMR II enten intramuskulært (n=374) eller subkutant (n=378) samtidig med VARIVAX. Antistofresponser mod mæslinge-, fåresyge- og røde hundevirus blev målt ved hjælp af ELISA'er ved hjælp af sera opnået 6 uger efter vaccination. For antistoffer mod mæslingevirus, fåresygevirus og røde hundevirus blev seroresponsrater defineret som procentdelen af børn, der var seronegative ved baseline, og som opnåede antistoftitre over den respektive seroresponstærskel for hvert assay 6 uger efter vaccination. Seroresponstærskler blev defineret som henholdsvis 255 mIU/ml, 10 EU/ml og 10 IE/ml for antistoffer mod henholdsvis mæslingevirus, fåresygevirus og røde hundevirus. For hvert vaccineantigen var mindst 89 % af de inkluderede børn seronegative ved baseline. I en post hoc-analyse var seroresponsrater for fåresyge- og røde hundevirus ikke ringere for den intramuskulære gruppe sammenlignet med den subkutane gruppe (den nedre grænse af 95 % konfidensintervallet for forskellen i seroresponsrater [intramuskulær gruppe minus subkutan gruppe] ÿ -5 %).

Mens seroresponsraten for mæslingevirus lige akkurat ikke opfyldte post hoc-kriteriet på -5 % for non-inferioritet (nedre grænse for 95 % CI for forskellen i seroresponsrate -5,28 %), opfyldte den det forudspecificerede kriterium ved hjælp af en non-inferioritetsmargen på -10 %. For mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-antigener var den nedre grænse for 95 % CI for seroresponsraterne ÿ90 % efter intramuskulær administration. Punktestimaterne for andelen af børn, der opnåede antistoftitre over seroresponstærsklerne for mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-virus, var som følger: henholdsvis 94,3 %, 97,7 % og 98,1 % i den intramuskulære gruppe og henholdsvis 96,1 %, 98,1 % og 98,1 % i den subkutane gruppe.

15 REFERENCER

1. Generelle anbefalinger om immunisering, anbefalinger fra det rådgivende udvalg for immuniseringspraksis, MMWR 43(RR-1): 1-38, 28. januar 1994.

Machine Translated by Google

2. Mæslinger, fåresyge og røde hunde — Vaccinebrug og strategier til eliminering af mæslinger, røde hunde og medfødt røde hundesyndrom og kontrol af fåresyge: Anbefalinger fra det rådgivende udvalg for immuniseringspraksis (ACIP), MMWR 47(RR-8): 22. maj 1998.

3. Kelso, JM; Jones, RT; Yunginger, JW: Anafylaksi overfor mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-vaccine medieret af IgE til gelatine, J. Allergi Klinik. Immunol. 91: 867-872, 1993.

4. Bitnum, A.; et al.: Mæslinge-inklusionslegemeencefalitis forårsaget af vaccinestammen af mæslingevirus. Clin. Infect. Dis. 29: 855-861, 1999.

5. Angel, JB; et al.: Vaccineassocieret mæslingepneumonitis hos en voksen med AIDS. Annals of Internal Medicine, 129: 104-106, 1998.

6. Cecinati V, et al. Vaccineadministration og udvikling af immun trombocytopenisk purpura hos børn. Humane vacciner & Immunotherapeutics 9:5, 2013.

7. Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Trombocytopenisk purpura efter vaccination mod mæslinger, fåresyge og røde hunde: En systematisk Gennemgang af litteratur og vejledning til ledelse. J Ped 156(4): 2010.

8. Andrews N, Stowe J, Miller E, Svanstrom H, Johansen K, Bonhoeffer J m.fl. En samarbejdsbaseret tilgang til undersøgelse af risikoen for trombocytopenisk purpura efter vaccination mod mæslinger-fåresyge-røde hunde i England og Danmark. Vaccine. 2012;30:3042-6.

9. Forebyggelse af røde hunde: Anbefaling fra det rådgivende udvalg for immuniseringspraksis (ACIP), MMWR 39(RR-15): 1-18, 23. november 1990.

10. Peter, G.; et al. (red.): Rapport fra Udvalget for Infektionssygdomme, 24. udgave, American Academy of Pediatrics, 344-357, 1997.

11. Forebyggelse af mæslinger: Anbefalinger fra det rådgivende udvalg for immuniseringspraksis (ACIP), MMWR 38(S-9): 5-22, 29. december 1989.

12. Eberhart-Phillips, JE; et al.: Mæslinger under graviditet: en beskrivende undersøgelse af 58 tilfælde. Obstetrik og Gynækologi, 82(5): 797-801, November 1993.

13. Jespersen, CS; et al: Mæslinger som årsag til fosterskader: En retrospektiv undersøgelse af ti mæslingeepidemier i Grønland. Acta Paediatr Scand. 66: 367-372, maj 1977.

14. Røde hunde-vaccination under graviditet — USA, 1971-1988. JAMA. 1989;261(23):3374–3383.

15. Bouthry, E.; Queinnec, C.; Vauzelle, C.; Vauloup-Fellous, C.: Medfødt rubellasyndrom efter rubellavaccination under graviditet. Pædiatri, september 2023; 152 (3): e2022057627.

16. Yamauchi T, Wilson C, Geme JW Jr. Overførsel af levende, svækket fåresygevirus til den menneskelige placenta. N Engl J Med. 1974;290(13):710-712.

17. Losonsky, GA; Fishaut, JM; Strussenber, J.; Ogra, PL: Effekt af immunisering mod røde hunde på laktationsprodukter. II. Interaktioner mellem moder og nyfødt, J. Infect. Dis. 145: 661-666, 1982.

18. Losonsky, GA; Fishaut, JM; Strussenber, J.; Ogra, PL: Effekt af immunisering mod røde hunde på laktationsprodukter. I. Udvikling og karakterisering af specifik immunologisk reaktivitet i modermælk, J. Infect. Dis. 145: 654-660, 1982.

19. Landes, RD; Bass, JW; Millunchick, EW; Oetgen, WJ: Neonatal røde hunde efter moderlig immunisering efter fødslen, J. Pædiatr. *97:* 465-467, 1980.

20. Lerman, SJ: Røde hunde hos nyfødte efter moderimmunisering efter fødslen, J. Pediatr. *98:* 668, 1981. (Brev)

21. Plotkin, SA; Cornfeld, D.; Ingalls, TH: Studier af immunisering med levende rubellavirus: Forsøg hos børn med en stamme dyrket fra et aborteret foster, Am. J. Dis. Child. 110: 381-389, 1965.

22. Plotkin, SA; Farquhar, J.; Katz, M.; Ingalls, TH: En ny svækket rubellavirus dyrket i humane fibroblaster: Bevis for reduceret nasofaryngeal udskillelse, Am. J. Epidemiol. 86: 468-477, 1967.

23. Weibel, RE; Carlson, AJ; Villarejos, VM; Buynak, EB; McLean, AA; Hilleman, MR: Kliniske og laboratorieundersøgelser af Kombinerede levende mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-vacciner ved brug af RA 27/3 røde hunde-virus, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 165: 323-326, 1980.

24. Watson, JC; Pearson, JS; Erdman, DD; et al: En evaluering af mæslingerevaccination blandt børn i skolestartsalderen. 31. tværvidenskabelig konference om antimikrobielle midler og kemoterapi, abstract #268, 143, 1991.

25. Ikke-publicerede data fra arkiverne tilhørende Research Laboratories of Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.

26. Davidkin, I.; Jokinen, S.; Broman, M. et al.: Vedvarende antistoffer mod mæslinger, fåresyge og røde hunde i en MFR-vaccineret kohorte: En 20-årig opfølgning, JID 197:950–6, april 2008.

27. LeBaron, W.; Beeler J.; Sullivan, B.; et al.: Persistens af mæslingeantistoffer efter 2 doser mæslingevaccine i et postelimineringsmiljø, Arch Pediatr Adolesc Med. 161:294-301, marts 2007.

28. LeBaron, C.; Forghani, B.; Beck, C. et al.: Persistens af fåresyge-antistoffer efter 2 doser mæslinge-fåresyge-røde hunde-vaccine, JID 199:552–60, februar 2009.

Machine Translated by Google

29. LeBaron, W.; Forghani, B.; Matter, L. et al.: Vedvarende røde hunde-antistoffer efter 2 doser mæslinge-fåresyge-røde hunde-vaccine. JID 200:888-99, september 2009.

30. Hilleman, MR; Buynak, EB; Weibel, RE; et al.: Udvikling og evaluering af Moraten-mæslingevirusvaccinen, JAMA 206(3): 587-590, 1968.

31. Weibel, RE; Stokes, J.; Buynak, EB; et al: Levende, svækket fåresygevirusvaccine 3. Kliniske og serologiske aspekter i et felt Evaluering, N. Engl. J. Med. 276: 245-251, 1967.

32. Hilleman, MR; Weibel, RE; Buynak, EB; et al.: Levende, svækket fåresygevirusvaccine 4. Beskyttende effekt målt i en Feltevaluering, N. Engl. J. Med. 276: 252-258, 1967.

33. Cutts, FT; Henderson, RH; Clements, CJ; et al.: Principper for mæslingekontrol, Bull WHO 69(1): 1-7, 1991.

34. Weibel, RE; Buynak, EB; Stokes, J.; et al: Evaluering af levende, svækket fåresygevirusvaccine, stamme Jeryl Lynn, Første internationale konference om vacciner mod virus- og rickettsiale sygdomme hos mennesker, Verdenssundhedsorganisationen, nr. 147, maj 1967.

35. Leibhaber, H.; Ingalls, TH; LeBouvier, GL; et al.: Vaccination med RA 27/3 røde hundevaccine, Am. J. Dis. Child. 123: 133-136, Februar 1972.

36. Rosen, L.: Hæmagglutination og hæmagglutinationshæmning med mæslingevirus, Virology 13: 139-141, januar 1961.

37. Brown, GC; et al.: Fluorescerende antistofmarkør for vaccineinducerede rubellaantistoffer, Infektion og immunitet 2(4): 360-363, 1970.

38. Buynak, EB; et al.: Levende, svækket fåresygevirusvaccine 1. Vaccineudvikling, Proceedings of the Society for Experimental Biologi og medicin, 123: 768-775, 1966.

39. Hilleman MR, Studier af levende, svækket mæslingevirusvaccine hos mennesker: II. Vurdering af effektivitet. American Journal of Public Health, 52(2):44-56, 1962.

40. Johnson, CE; et al.: Mæslingevaccineimmunogenicitet hos 6 versus 15 måneder gamle spædbørn født af mødre i mæslingevaccineæraen, Pediatrics, 93(6): 939-943, 1994.

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

MFR II-vaccinen leveres som følger:

(1) en æske med 10 enkeltdosis hætteglas med frysetørret vaccine (pakke A), NDC 0006-4681-00

(2) en æske med 10 fyldte sprøjter med sterilt fortyndingsmiddel, NDC 0006-4175-88 (pakke B) ELLER en æske med 10 hætteglas af sterilt fortyndingsmiddel, NDC 0006-4309-00 (pakke B)

Opbevaring

Vaccinehætteglas

Lyseksponering kan inaktivere vaccinevirusserne.

For at bevare virkningen skal MMR II opbevares mellem -50 °C og +8 °C.

Tøris kan udsætte MMR II for temperaturer koldere end -50 °C.

Før rekonstitution opbevares den frysetørrede vaccine i køleskab ved 2 °C til 8 °C.

Sterilt fortyndingsmiddel

Den sterile fortyndingsvæske skal opbevares i køleskabet (2°C til 8°C) eller ved stuetemperatur. (68°F til 77°F, 20°C til 25°C). **Den sterile fortyndingsvæske må ikke fryses.**

Administrer MFR II-vaccinen umiddelbart efter rekonstituering. Hvis den rekonstituerede vaccine ikke administreres med det samme, kan den opbevares mellem 2 °C og 8 °C (36 °F og 46 °F), beskyttet mod lys, i op til 8 timer. Kassér den rekonstituerede vaccine, hvis den ikke bruges inden for 8 timer.

For information om produktet eller spørgsmål vedrørende opbevaringsforhold, ring 1-800-637-2590.

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Råd patienten til at læse den FDA-godkendte patientetikettering (indlægsseddel).

Diskuter følgende med patienten:

- Giv den nødvendige vaccineinformation til patienten, forælderen eller værgen.

- Informer patienten, forælderen eller værgen om fordelene og risiciene forbundet med vaccination.
- Spørg patienten, forælderen eller værgen om reaktioner på en tidligere dosis MFR II-vaccine eller andre vacciner, der indeholder mæslinger, fåresyge eller røde hunde.
- Spørg kvinder i den fertile alder om muligheden for graviditet før administration af MFR II. Instruer disse personer i at undgå graviditet i 1 måned efter vaccination *[se Kontraindikationer (4.5) og Anvendelse i specifikke populationer (8.1)].*

- Informer patienten, forælderen eller værgen om, at vaccination med MFR II muligvis ikke giver 100 % beskyttelse mod mæslinger, fåresyge og røde hunde. • Instruer patienter,

forældre eller værger i at rapportere eventuelle bivirkninger til deres læge.
Det amerikanske sundhedsministerium har etableret et system til rapportering af bivirkningsrapporter fra vacciner (VAERS) til at acceptere alle rapporter om formodede bivirkninger efter administration af enhver vaccine, herunder, men ikke begrænset til, den rapportering af hændelser, der kræves i henhold til National Childhood Vaccine Injury Act fra 1986. For information eller en kopi af vaccinerapporteringsformularen, ring til VAERS' gratisnummer på 1-800-822-7967 eller rapporter online på https://www.vaers.hhs.gov .

Distribueret af: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, USA

For patentinformation: www.msd.com/research/patent

Ophavsret © 1978-2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, og dets tilknyttede selskaber.
Alle rettigheder forbeholdes.

uspi-v205c-i-2511r016